

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/215, 31/135, 9/70, A61L 15/44		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/48493
		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:	30. September 1999 (30.09.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/01707 (22) Internationales Anmeldedatum: 16. März 1999 (16.03.99) (30) Prioritätsdaten: 198 12 413.9 20. März 1998 (20.03.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHWARZ PHARMA AG [DE/DE]; Alfred-Nobel-Strasse 10, D-40789 Monheim (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ARTH, Christoph [DE/DE]; Leinenweberweg 21, D-40593 Düsseldorf (DE). KOLLMEYER-SEEGER, Andreas [DE/DE]; Hermann-Köhl-Strasse 1, D-40764 Langenfeld (DE). RIMPLER, Stephan [DE/DE]; Wilhelmine-Fliedner-Strasse 4, D-40723 Hilden (DE). WOLFF, Hans-Michael [DE/DE]; Richard-Wagner-Strasse 2, D-40789 Monheim (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: SCHWARZ PHARMA AG; Schacht, Dietrich, W., Alfred-Nobel-Strasse 10, D-40789 Monheim (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, MD, MG, MN, MX, NO, NZ, PL, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(54) Title: TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM (TTS) CONTAINING OXYBUTYNIN			
(54) Bezeichnung: TRANSDERMALES THERAPEUTISCHES SYSTEM (TTS) OXYBUTYNIN ENTHALTEND			
(57) Abstract <p>The invention relates to a transdermal therapeutic system (TTS) for transcutaneous administration of oxybutynin over a period of several days, in addition to a method for the production thereof without the use of solvents. The TTS contains a matrix mass containing oxybutynin in the form of a self-adhesive layer. Said matrix mass consists of (meth)-acrylic polymers containing ammoniac groups, at least one citric acid ester and 5-25 wt. % oxybutynin.</p>			
(57) Zusammenfassung <p>Die Erfindung betrifft ein Transdermales Therapeutisches System (TTS) zur transcutanen Verabreichung von Oxybutynin über mehrere Tage sowie ein Verfahren zu seiner Herstellung ohne Verwendung von Lösungsmitteln. Das TTS enthält eine Oxybutynin-haltige Matrixmasse in Form einer Schicht, die selbstklebend ist, wobei die Matrixmasse aus ammoniogruppenhaltigem (Meth)acrylatpolymeren, mindestens einem Zitronensäuretriester und 5-25 Gew.-% Oxybutynin besteht.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Transdermales Therapeutisches System (TTS) Oxybutynin enthaltend5 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Transdermales Therapeutisches System (TTS) zur transcutanen Verabreichung von Oxybutynin über mehrere Tage sowie ein Verfahren zu
10 seiner Herstellung ohne Verwendung von Lösungsmitteln.

Die Bioverfügbarkeit von oral oder intravenös verabreichten Wirkstoffen ist oft unbefriedigend. Die hepatische Metabolisierung vieler Wirkstoffe kann bei der ersten Leberpassage zu unerwünschten Konzentrationsverhältnissen, toxischen Nebenprodukten und
15 zur Verminderung der Wirkung oder gar zum Wirkverlust führen. Gegenüber oraler Verabreichung besitzt die transdermale Gabe von Wirkstoffen verschiedene Vorteile. Die Wirkstoffzufuhr läßt sich über einen längeren Zeitraum besser steuern, wodurch hohe Blutspiegelschwankungen vermieden werden. Zudem kann die erforderliche therapeutisch wirksame Dosis meist deutlich verringert werden. Außerdem wird ein Pflaster vom
20 Patienten oft mehr bevorzugt als täglich einmal oder mehrfach einzunehmende Tabletten.

In der Vergangenheit wurde zur Überwindung der vorgenannten Nachteile der nicht-transdermalen Gabe von Wirkstoffen durch eine Vielzahl von Transdermalen Therapeutischen Systemen (TTS) mit unterschiedlichem Aufbau für verschiedene Wirkstoffe zur
25 Therapie unterschiedlicher Erkrankungen Rechnung getragen.

So beschreiben die nachfolgend genannten technischen Dokumente für eine breite Vielfalt systemisch oder lokal reagierender Wirkstoffe deren parenterale Verabreichung
30 entweder auf Basis dosis-kontrollierender oder allgemein freisetzender Systeme.

Beispielhaft sind dies: U.S.P.

3,598,122; 3,598,123; 3,731,683; 3,797,494; 4,031,894; 4,201,211; 4,286,592;
4,314,557; 4,379,454; 4,435,180; 4,559,222; 4,568,343; 4,573,995; 4,588,580;
4,645,502; 4,702,282; 4,788,062; 4,816,258; 4,849,226; 4,908,027; 4,943,435 und
35 5,004,610.

In den späten sechziger Jahren dieses Jahrhunderts war ursprünglich theoretisch angenommen worden, daß jeder Wirkstoff mit kurzer Halbwertszeit aber hoher Wirksamkeit und guter Hautdurchgängigkeit für eine sichere und effektive Verabreichung mittels eines TTS geeignet sei. Diese anfänglichen Erwartungen hinsichtlich der Möglichkeiten der transdermalen Verabreichung von Wirkstoffen mittels TTS konnten jedoch nicht erfüllt werden. Dies findet seine Begründung hauptsächlich darin, daß die Haut von Natur aus mit einer unüberschaubaren Vielfalt von Eigenschaften ausgestattet ist, um ihre Funktion als intakte Barriere gegenüber dem Eindringen von nicht-körpereigenen Substanzen in den Körper aufrecht zu erhalten. (Siehe hierzu: Transdermal Drug Delivery: Problems and Possibilities, B.M. Knepp et al., CRC Critical Review and Therapeutic Drug Carrier Systems, Vol. 4, Issue 1 (1987)).

Daher steht die transdermale Verabreichung nur für diejenigen wenigen Wirkstoffe zur Verfügung, die eine geeignete Kombination von vielen günstigen Charakteristika aufweisen. Für einen bestimmten Wirkstoff sind diese geforderten Charakteristika, die die sichere und effektive transdermale Verabreichung gewährleisten sollen, jedoch nicht vorhersagbar.

Die an einen für die transdermale Verabreichung geeigneten Wirkstoff zu stellenden Anforderungen sind:

- Hautdurchgängigkeit,
- keine Beeinträchtigung des Klebevermögens des Pflasters durch den Wirkstoff,
- Vermeidung von Hautirritationen,
- Vermeidung von allergischen Reaktionen,
- günstige pharmakokinetische Eigenschaften,
- günstige pharmakodynamische Eigenschaften,
- ein relativ weites therapeutisches Fenster,
- Metabolismuseigenschaften, die konsistent mit der therapeutischen Anwendung bei kontinuierlicher Gabe sind.

Unzweifelhaft ist die vorgenannte Liste der Anforderungen nicht erschöpfend. Damit ein Wirkstoff für die transdermale Verabreichung zur Verfügung stehen kann, ist die „richtige“ Kombination all dieser Anforderungen wünschenswert.

Das für die Wirkstoffe vorgenannte gilt in gleicher Weise für die den jeweiligen Wirkstoff enthaltende TTS-Zusammensetzung und deren konstruktiven Aufbau.

- 5 Üblicherweise handelt es sich bei den Transdermalen Therapeutischen Systemen (TTS) um Pflaster, die mit einer undurchlässigen Deckschicht, einer abziehbaren Schutzschicht und einer wirkstoffhaltigen Matrix oder einem wirkstoffhaltigen Reservoir mit semipermeabler Membran ausgestattet sind. Im ersten Fall werden sie als Matrixpflaster, im zweiten Fall als Membransystem bezeichnet.

10

Für die Deckschicht werden üblicherweise Polyester, Polypropylen, Polyethylen, Polyurethan etc. verwendet, die auch metallisiert oder pigmentiert sein können. Für die abziehbare Schutzschicht kommen u.a. Polyester, Polypropylen oder auch Papier mit Silikon- und/oder Polyethylenbeschichtung in Betracht.

15

Für die pharmazeutisch bzw. medizinisch üblichen wirkstoffhaltigen Matrices werden Stoffe auf Basis von Polyacrylat, Silikon, Polyisobutylen, Butylkautschuk, Styrol/Butadien-Copolymerisat oder Styrol/Isopren-Copolymerisat verwendet.

20

Die in Membransystemen verwendeten Membranen können mikroporös oder semipermeabel sein und werden üblicherweise auf Basis eines inerten Polymeren, insbesondere Polypropylen, Polyvinylacetat oder Silikon gebildet.

25

Während die wirkstoffhaltigen Matrixzusammensetzungen selbstklebend sein können, ergeben sich aber auch in Abhängigkeit von eingesetztem Wirkstoff wirkstoffhaltige Matrices, die nicht selbstklebend sind, so daß als Folge hiervon das Pflaster oder TTS konstruktiv mit einem Overtape versehen werden muß.

30

Zur Sicherstellung der erforderlichen Fluxrate des Wirkstoffes sind häufig Hautpenetrationenhancer wie aliphatische, cycloaliphatische und/oder aromatisch-aliphatische Alkohole, jeweils ein- oder mehrwertig und jeweils mit bis zu 8 C-Atomen umfassend, ein Alkohol-/Wasser-Gemisch, ein gesättigter und/oder ungesättigter Fettalkohol mit jeweils 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, eine gesättigte und/oder ungesättigte Fettsäure mit jeweils 8 bis 18 Kohlenstoffatomen und/oder deren Ester sowie Vitamine als Zusatz erforderlich.

35

Weiterhin werden häufig Stabilisatoren, wie Polyvinylpyrrolidon, α -Tocopherolsuccinat, Propylgallat, Methionin, Cystein und/oder Cystein-hydrochlorid, der wirkstoffhaltigen Matrix zugesetzt.

- 5 Wie die vorgenannte Aufstellung zeigt, sind zahlreiche TTS-Konstruktionen und hierfür verwendete Materialien bekannt. Allerdings sind viele interagierende Erfordernisse zu berücksichtigen, wenn ein Medikament in Form eines TTS einem medizinischen Bedürfnis genügen soll.
- 10 Die folgenden Problemstellungen sind bei der Entwicklung von wirkstoffhaltigen TTS zu berücksichtigen:
1. Die Hautpermeabilität für den Wirkstoff ist zu niedrig, um die therapeutisch notwendige Penetrationsrate zu erzielen und/oder die Verzögerungszeit („lag-time“) bis zum
15 Erreichen der therapeutisch erforderlichen Plasmaspiegel ist zu lang, mit der Folge, daß hautpenetrationsbeschleunigende Zusätze verabreicht werden müssen.
 2. Die wirkstoffbeladene und ggf. zusätzlich mit Hautpenetrationsenhancern beladene Polymermatrix ist bei längerer Lagerung physikalisch nicht stabil. Insbesondere kann
20 eine Wirkstoffrekristallisation auftreten, die zu einer nicht kontrollierbaren Abnahme der Wirkstofffreisetzungskapazität des TTS führt.
 3. Eine hohe Beladung des polymeren Trägerstoffes mit Wirkstoff und/oder Hautpenetrationsenhancern erschwert bei selbstklebenden Polymerfilmen die Einstellung optimaler Hafteigenschaften des transdermalen Systems.
25
 4. Die Wirkstoffresorptionsrate sinkt bei Anwendungen über mehrere Tage in nicht akzeptabler Weise ab, so daß zusätzliche Steuerschichten und/oder -komponenten erforderlich sind.
30
 5. Werden wirkstoffbeladene Schichten aus organischen Lösungen hergestellt, tritt das Problem des Verbleibens von Lösemittelresten in der wirkstoffhaltigen Schicht nach dem Trocknungsprozeß auf. Zusätzlich besteht die Gefahr einer unerwünschten Verdunstung von flüchtigen Hilfsstoffen während der Herstellung. Da aus Gründen
35 der physikalischen Stabilität und Hautverträglichkeit des Systems in der Regel vollständige Lösungsmittelfreiheit anzustreben ist, muß das Reservoir gegebenen-

falls in mehreren Schichten aufgebaut werden. Dies wiederum führt zu einer Erhöhung der Herstellungskosten.

6. Ferner ist aus der Literatur bekannt, daß die zur Penetrationsförderung durch die Haut häufig eingesetzten Fettsäuresester mehrwertiger Alkohole schwankende Qualität und unreine Verschnittmittel aufweisen. Dies führt zu schlecht reproduzierbaren Penetrationsteigerungen (Burkoth et al. 1996, DE 196 22 902).

Die beschriebenen Probleme bedingen daher eine Vielzahl von Ausführungsformen Transdermaler Therapeutischer Systeme, die sich im Stand der Technik auf diesem Gebiet widerspiegeln.

Eine neuere Übersicht hierzu gibt beispielsweise U.S. P 5,662,926 (Wick et al., 1997). Dieses Dokument beschreibt transdermale Systeme, die einen monolithischen, thermoplastischen Polymerfilm enthalten, in dem ein Wirkstoff, vorzugsweise Nikotin, homogen verteilt ist, sowie ein Verfahren zur lösungsmittelfreien Herstellung dieser wirkstoffhaltigen Schicht durch Mischen des wirksamen Bestandteils mit dem polymeren Trägermaterial in der Polymerschmelze bei Temperaturen von 170°C bis 200°C. Zur Fixierung des wirkstoffhaltigen Matrixfilms auf der Haut dient ein zusätzlicher Kontaktkleberfilm, der auf die Wirkstoffmatrix aufgebracht wird und, falls erforderlich, zusätzlich ein flächengrößeres Pflaster, das auf der von der Haut abgewandten Matrixseite auf den wirkstoffhaltigen Polymerfilm aufgebracht wird.

Ähnliche Aufbauprinzipien für transdermale Systeme oder Wirkstoffpflaster sind auch in PCT/US93/04518 und PCT/US94/11226 für Oxybutynin-haltige Pflasterzubereitungen beschrieben. Gemäß PCT/US94/11226 kann die Hautpenetration von Oxybutynin aus Polymermatrices durch Monoglyceride in Mischung mit Estern der Milchsäure erhöht werden, wobei die diese Penetrationenhancergemische keine oder nur geringe Hautreizungen erzeugen sollen.

Die in o.g. PCT-Dokumenten beschriebenen als Wirkstoffträger verwendeten Ethylen-Vinylacetat(EVA)-Copolymere werden zwecks Einarbeitung von Oxybutynin in einem geeigneten organischen Lösungsmittel aufgelöst oder durch Erwärmen geschmolzen. Die Erzeugung von Filmen erfolgt dann anschließend durch Beschichten und Entfernen des Lösungsmittels bzw. durch Kalandrieren der homogenen Polymer-/Wirkstoff-/Enhancermischung.

Zur Inkontinenzbehandlung sind gemäß PCT/US93/04518 Oxybutynin-Plasmaspiegel in der Größenordnung von 0,5-2 ng/ml anzustreben, entsprechend einer Freisetzungsrate von 40-200 µg/h vorzugsweise 80-160 µg/h.

5

Nach U.S. P 5,601,839 können diese Permeationsraten auch mit selbstklebenden monolithischen Systemen durch Einsatz von Triacetin als Penetrationsenhancer erreicht werden.

- 10 Von besonderem Interesse wegen ihres relativ guten Aufnahme- und Abgabevermögens für eine Vielzahl von Wirkstoffen sind in der Entwicklung von transdermalen Systemen Polymere auf Acrylsäureester und Methacrylsäureesterbasis. Um die Verwendung von Lösungsmitteln bei der Herstellung von Matrixsystemen auf Poly(meth)acrylatbasis zu vermeiden, ist in DE 4310012 ein dermales therapeutisches System beschrieben, in dem
- 15 eine oder mehrere Schichten aus Mischungen von Poly(meth)acrylaten aufgebaut und aus der Schmelze hergestellt werden und die erste Mischungskomponente aus (Meth)-acrylpolymeren besteht, die funktionelle Gruppen enthalten, die zweite Mischungskomponente das Fließverhalten reguliert und nur unerhebliche Mengen an funktionellen Gruppen enthält. Die zusammengesetzten Systeme mit Poly(meth)acrylaten mit
- 20 funktionellen Gruppen sollen eine gesteuerte Abgabe des oder der Wirkstoffe an bzw. durch die Haut und eine einfache Art der Herstellung ermöglichen. Ferner sollen die durch Kombination von Poly(meth)acrylaten mit niedriger Glas temperatur erhaltenen wirkstoffhaltigen Formulierungen Eigenschaften eines druckempfindlichen Hauthaftklebers aufweisen. Den Vorteilen in der Herstellung gegenüber lösungsmittelbasierten
- 25 Verfahren stehen bei solchen Systemen jedoch erfahrungsgemäß eine Reihe von Nachteilen gegenüber, die bedingt sind durch:

1. Länger andauernde thermische Belastung aller TTS-Komponenten bei (1) der Herstellung der Polymerschmelze, (2) der homogenen Einarbeitung des oder der Wirkstoffe und/oder (3) der Beschichtung der heißen wirkstoffhaltigen Masse auf geeignete Trägermaterialien mit erhöhtem Risiko von Abbau- bzw. Zersetzungsreaktionen in der Polymerschmelze und/oder während der Lagerung der wirkstoffhaltigen Polymerfilme.
- 30 2. Schwierigkeiten in der Optimierung der Co-/Adhäsionsbalance der poly(meth)acrylathaltigen Schicht für eine mehrtägige Anwendung, da eine Vernetzung des Acry-
- 35

latcopolymerisates mittels kovalenter Bindungen während der Herstellung der wirkstoffhaltigen Polymermatrix in der Schmelze nicht möglich ist, verbunden mit Problemen, die durch einen kalten Fluß der Polymermasse bei Anwendung auf der Haut und/oder bei Lagerung auftreten können.

5

Wie die vorgenannte Aufstellung zeigt, sind viele Pflasterkonstruktionen und hierfür verwendete Materialien bekannt. Gleichwohl besteht bis heute für viele in Transdermalen Therapeutischen Systemen verarbeitete Wirkstoffe ein großer Bedarf, TTS zur Verfügung zu stellen, die eine therapeutisch geforderte Wirkstoffabgabe ermöglichen, ohne
10 dabei konstruktiv aufwendig zu sein und in der Gesamtschau ihrer Bestandteile eine optimale Beziehung darstellen. Dies gilt auch für den Wirkstoff Oxybutynin, wenn er transcutan verabreicht werden soll.

Therapeutisch wird Oxybutynin zur symptomatischen Behandlung der Hyperaktivität des
15 Detrusors (Überfunktion des Harnblasenmuskels) mit häufigem Harndrang, vermehrtem nächtlichen Wasserlassen, zwingendem Harndrang, unfreiwilligem Harnabgang mit oder ohne Harndrang (Inkontinenz) eingesetzt. Die transcutane Applikation von Oxybutynin mittels eines TTS ist wünschenswert, da unter Umgehung des Magen-Darm-Traktes und der ersten Leberpassage Konzentrationsspitzen von Oxybutynin im Blut vermieden
20 werden, die zum Auftreten unerwünschter Wirkungen wie Mundtrockenheit, Akkomodationsstörungen, Übelkeit und Schwindel führen können. Durch Umgehung des „first-pass“-Metabolismus in der Leber kann gegenüber der peroralen Gabe die Bioverfügbarkeit von Oxybutynin erhöht werden, bzw. die Gesamtdosis reduziert werden, die zum Erreichen der therapeutisch gewünschten Wirkung erforderlich sind.

25

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, die vorgenannten Nachteile der TTS mit Oxybutynin zu vermeiden und ein konstruktiv einfaches, hautverträgliches, über eine längere Lagerungs- und Applikationsdauer physikalisch und chemisch stabiles TTS zur transcutanen Verabreichung von Oxybutynin mit guten Hafteigenschaften zur Ver-
30 fügung zu stellen, das

- a) pro Flächeneinheit möglichst viel Wirkstoff an und durch die Haut freisetzt,
- b) keinen Hautpenetrationsenhancer enthält,

35

- c) lösemittelfrei ist
und bei dem
- d) die thermische Belastung des Wirkstoffes Oxybutynin im Herstellungsprozeß kurzzeitig erfolgt und möglichst niedrig ist.

5

Zur Lösung dieser Aufgabe wird ein TTS und ein Verfahren zu seiner Herstellung ohne Verwendung von Lösemitteln zur Verfügung gestellt, dessen besondere Zusammensetzung überraschenderweise der vorgenannten Aufgabenstellung genügt. Es enthält eine Oxybutynin-haltige Matrixmasse in Form einer Schicht, die selbstklebend ist, wobei die

10 Matrixmasse aus ammoniogruppenhaltigem (Meth)acrylatcopolymeren, mindestens einem Zitronensäuretriester und 5 - 25 % Gew.-% Oxybutynin besteht. Das TTS kann über mehrere Tage auf die Haut appliziert werden.

15

Bei dem erfindungsgemäßen TTS ist somit auf Grund seiner speziellen Zusammensetzung die Zugabe von Hautpenetrationsenhancern nicht erforderlich.

Im Sinne der Erfindung werden die nachfolgend genannten Begriffe und/oder Worte, wie folgt, verstanden:

20

a) „lösemittelfrei“: zur Herstellung der Polymermatrices werden keine Lösungsmittel verwendet, die im Verlaufe des Herstellungsverfahrens wieder weitgehend entfernt werden, wie dieses im sogenannten „solvent based“-Verfahren geschieht.

25

b) „mehrere Tage“: die TTS können zur therapeutischen Anwendung von 1 bis zu 7, vorzugsweise 1 bis 4 Tagen auf die Haut appliziert werden.

30

c) „kurzfristige thermische Belastung des Wirkstoffes“: der in fester Form der bis zu 150°C erhitzten Polymermatrix zugegebene Wirkstoff wird innerhalb einer Minute in der Polymermatrix unter seinen Schmelzpunkt gekühlt.

d) „feste Lösung“: der pharmazeutische Wirkstoff liegt im Polymeren/Zitronensäuretriester-Gemisch molekulardispers verteilt vor.

35

Nach einer weiteren erfindungsgemäßen Ausführung kann das vorbeschriebene TTS zusätzlich mit Ausnahme der Freisetzungsfläche seiner Oxybutynin-haltigen Matrix auf der Haut von einem größeren, jedoch wirkstofffreien Hautpflaster zur Fixierung an der Applikationsstelle umgeben sein.

Dieser Aufbau bedingt den Vorteil, daß den verschiedenen Hauttypen und Klimazonen Rechnung getragen werden kann. Weiterhin können einerseits die Ko-/Adhäsionseigenschaften des TTS, andererseits die Wirkstofflöslichkeit, Wirkstofflösungsgeschwindigkeit und das Freisetzungsverhalten weitgehend getrennt voneinander optimiert werden.

Nach einer Weiterbildung enthält die Matrixmasse vorzugsweise 10 - 20 Gew.-% Oxybutynin.

Schließlich kann die Oxybutynin-haltige Matrixmasse eine feste Lösung sein.

Die Bildung einer festen Lösung des Oxybutynins in dem ammoniogruppenhaltigen (Meth)acrylatpolymeren war nicht vorherzusehen und ist umso überraschender, als viele Wirkstoffe in Polymeren keine festen Lösungen (mit molekulardisperser Verteilung) bilden, sondern sich in Form fester Teilchen in das jeweilige Polymer einlagern, die elektronenmikroskopisch zu erkennen sind. Im Gegensatz zu festen Lösungen zeigen kristalline Wirkstoffe auch ein Debye-Scherrer-Diagramm.

Nach einer weiteren Ausführungsform der Erfindung enthält die Oxybutynin-haltige Matrixmasse vorzugsweise Zitronensäuretributylester.

Schließlich kann die Oxybutynin-haltige Matrixmasse eine Mischung aus Zitronensäuretributylester und Zitronensäuretriethylester enthalten.

Aufgrund der erfindungsgemäßen Zusammensetzung und des konstruktiven Aufbaus des TTS ist es überraschend, daß trotz hoher Wirkstoffkonzentrationen an Oxybutynin in der Polymermatrix eine ausreichende physikalische Stabilität des Systems bei Langzeitlagerung gewährleistet ist.

Für das als wirkstoffhaltige Polymermatrix verwendete Polymer war nicht zu erwarten, daß unmittelbar nach dem Aufkleben des TTS ein inniger Kontakt zwischen Wirkstoffma-

trix und Haut hergestellt ist, der von der Qualität ist, daß ein über mehrere Tage selbständig klebendes TTS resultiert, das sowohl den therapeutischen als auch den gewerblichen, insbesondere den betriebswirtschaftlichen Erfordernissen, genügt.

- 5 Der Patientencompliance wird damit hervorragend Rechnung getragen.

Wenn man die Ausführungsform mit einem wirkstofffreien Hautpflaster/Overtape wählt, sind nur sehr kleinflächige Hautpflaster mit einem nur wenige mm Breite aufweisenden Kleberand erforderlich.

10

Dies ist sowohl wirtschaftlich als auch bezüglich der Patientencompliance von Vorteil.

Nach einer weiteren Ausführungsform der Erfindung weist die Trägerfolie des TTS matrixseitig eine Metaldampf- oder Oxidbeschichtung auf.

15

Das erfindungsgemäße TTS kann nach dem nachfolgend erläuterten Verfahren hergestellt werden.

- 20 Eine beschichtungsfähige Oxybutynin-haltige Matrixmasse wird durch Schmelzextrusion erzeugt, wobei der wirksame Bestandteil in eine bis zu 150°C heiße Polymerschmelze aus ammoniogruppenhaltigem (Meth)acrylatcopolymeren und Zitronensäuretriester kontinuierlich als Festsubstanz zudosiert wird, so daß eine Polymerschmelze mit einem Gehalt von bis zu 25 Gew.-% Oxybutynin und bis zu 33 Gew.-% Zitronensäuretriester erhalten wird und die heiße wirkstoffhaltige Polymerschmelze sofort nach erfolgter
- 25 Zudosierung des Wirkstoffes kontinuierlich auf eine ablösbare Schutzschicht (= Substrat, Träger) in einer Dicke von 0,02 bis 0,4 mm beschichtet wird und das erhaltene 2-Schichtlaminat auf der anderen Matrixseite mit einer Deckschicht versehen wird.

- 30 Das mit einem zusätzlichen Hautpflaster oder Overtape versehene TTS wird, wie folgt, hergestellt.

- 35 Eine beschichtungsfähige Oxybutynin-haltige Matrixmasse wird durch Schmelzextrusion erzeugt, wobei der wirksame Bestandteil in eine bis zu 150°C heiße Polymerschmelze aus ammoniogruppenhaltigem (Meth)acrylatcopolymeren und Zitronensäuretriester kontinuierlich als Festsubstanz zudosiert wird, so daß eine Polymerschmelze mit einem Gehalt von bis zu 25 Gew.-% Oxybutynin und bis zu 33 Gew.-% Zitronensäuretriester

erhalten wird und die heiße wirkstoffhaltige Polymerschmelze sofort nach erfolgter Zudosierung des Wirkstoffes kontinuierlich auf eine ablösbare Schutzschicht (= Substrat, Träger) in einer Dicke von 0,02 bis 0,4 mm beschichtet wird und das erhaltene 2-Schichtlaminat auf der anderen Matrixseite mit einer Deckschicht versehen wird und
5 hierauf ein größeres wirkstofffreies Pflaster zur Fixierung des TTS auf der Haut aufgebracht wird.

Der wesentliche Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens im Gegensatz zum sogenannten „batch-Verfahren“ besteht darin, daß die den Wirkstoff enthaltende
10 Polymermatrix (I) ohne Verwendung von organischen Lösungsmitteln hergestellt wird, und (II) die Zubereitung der wirkstoffhaltigen Matrixmasse und ihre weitere Verarbeitung zu einer wirkstoffhaltigen Schicht in einem kontinuierlichen und kosteneinsparenden Arbeitsgang erfolgen: Prozeßzeiten lassen sich auf wenige Minuten verkürzen. Die Gefahr von Zersetzungsreaktionen in der wirkstoffhaltigen Polymerschmelze kann
15 hierdurch insoweit ausgeschlossen werden. Der Wirkstoff entspricht somit weiterhin den Qualitätskriterien des DAB und/oder der europäischen bzw. U.S. Pharmacopoe. Überraschend wurde dabei gefunden, daß die vollständige Auflösung und gleichmäßige Verteilung des Oxybutynins in der Polymerschmelze trotz der kurzen Prozeßzeiten unter den in den Beispielen weiter erläuterten Verfahrensbedingungen gewährleistet ist.

20

Ferner werden durch die kontinuierliche Herstellung der Oxybutynin-haltigen Polymermasse Scaling-Up Probleme umgangen, d.h. bei Erhöhung der Ansatz- bzw. Chargen-
größe ist zur Herstellung der wirkstoffhaltigen Polymerschmelze und des Laminates kein Wechsel auf größere Produktionsanlagen erforderlich, der üblicherweise mit zeit- und
25 kostenaufwendigen Installations-, Qualifizierungs- und Validierungsarbeiten sowie ggf. auch Rezepturänderungen verbunden ist.

Der Aufbau der erfindungsgemäßen TTS ist in Zeichnungen 1 und 2 dargestellt.

30 Zeichnung 1 zeigt die Ausführungsform ohne Overtape, bestehend aus wirkstoffhaltiger Polymermatrix (1), ablösbarer Schutzfolie (5) und Deckfolie (2).

Zeichnung 2 zeigt die Ausführungsform mit Overtape. Zusätzlich zu den in der in Zeichnung 1 dargestellten Ausführungsform enthaltenen Schichten ist ein Overtape bestehend aus Trägerfolie (4) und Adhäsivfilm (3) enthalten.

- 5 Die Erfindung wird anhand folgender Beispiele erläutert:

Beispiel 1:

Ein mit drei Dosiereinheiten ausgerüsteter Zweischnellenextruder wird kontinuierlich in aufeinanderfolgenden Verfahrenszonen mit Eudragit RS 100 (Copolymerisat aus Ethyl-
10 acrylat und Methylmethacrylat mit ca. 5% Trimethylammonioethylmethacrylatchlorid), Tributylcitrat und Oxybutynin beschickt, wobei die Mischung mit einem Gesamtdurchsatz von 5 kg /h bei einer Temperatur von 110-140 °C schmelzextrudiert wird. Aus der Dosiereinheit 1 wird Eudragit RS 100 in einer Rate von 2,76 kg/h dem Verfahrensteil des Extruders zugeführt, aus Dosierstation 2 Tributylcitrat in einer Rate von 1,49 kg/h und
15 schließlich aus Dosiereinheit 3 Oxybutynin in einer Rate von 0,75 kg/h. Nach dem Verlassen des Extruders wird die erhaltene heiße Oxybutynin-haltige Polymerschmelze über einen beheizten Zuführschlauch direkt in einem kontinuierlichen Strom dem Auftragskopf der Beschichtungsanlage zugeführt und mittels Schlitzdüse auf eine ca. 100 µm dicke silikonisierte Polyesterfolie (=Schutzfolie (5)) in einer Dicke von ca. 100 g pro
20 m² aufgetragen (vgl. Zeichnung 1). Das Zweischichtlaminat wird nach Durchlaufen einer Walzenkühleinrichtung mit einer ca. 20 µm dicken Polyesterfolie (=Deckfolie (2)) abgedeckt.

Aus dem erhaltenen bahnförmigen Dreischichtlaminat werden anschließend 12 cm²
25 große Stücke ausgestanzt.

Beispiel 2:

Ein mit drei Dosiereinheiten ausgerüsteter Zweischnellenextruder wird kontinuierlich in aufeinanderfolgenden Verfahrenszonen mit Eudragit RS 100 (Copolymerisat aus Ethyl-
30 acrylat und Methylmethacrylat mit ca. 5% Trimethylammonioethylmethacrylatchlorid), Tributylcitrat und Oxybutynin beschickt, wobei die Mischung mit einem Gesamtdurchsatz von 5 kg /h bei einer Temperatur von 110-140 °C schmelzextrudiert wird. Aus der Dosiereinheit 1 wird Eudragit RS 100 in einer Rate von 2,76 kg/h dem Verfahrensteil des Extruders zugeführt, aus Dosierstation 2 Tributylcitrat in einer Rate von 1,49 kg/h und
35 schließlich aus Dosiereinheit 3 Oxybutynin in einer Rate von 0,75 kg/h. Nach dem Verlassen des Extruders wird die erhaltene heiße Oxybutynin-haltige Polymerschmelze

über einen beheizten Zuführschlauch direkt in einen kontinuierlichen Strom dem Auftragskopf der Beschichtungsanlage zugeführt und mittels Schlitzdüse auf eine ca. 100 µm dicke silikonisierte Polyesterfolie (=Schutzfolie (5)) in einer Dicke von ca. 100 g pro m² aufgetragen (vgl. Zeichnung 2). Das Zweischichtlaminat wird nach Durchlaufen einer
5 Walzenkühleinrichtung mit einer ca. 20 µm dicken Polyesterfolie (Deckfolie = (innere) Trägerfolie (2)) abgedeckt.

Aus dem erhaltenen bahnförmigen Dreischichtlaminat werden die Konturen 12 cm² großer Matrixstücke ausgestanzt, wobei die Deckfolie (2) und wirkstoffhaltige Polymermatrix (1), nicht aber die Schutzfolie (5) durchtrennt werden. Die entstehenden
10 Zwischenstege werden abgegittert. Auf das erhaltene bahnförmige Laminat mit formatgestanzten TTS-Matrices wird eine 2-schichtig aufgebaute, selbstklebende Overtape-folie, bestehend aus einem ca. 80 µm dicken Haftkleberfilm (3) auf Basis eines vernetzten Acrylatcopolymeren und einer (äußeren) Trägerfolie (4) aus Polyurethan, aufka-
15 schiert. Das resultierende Laminat wird zu 20 cm² großen Pflastern, bestehend aus den Komponenten (1), (2), (3), (4), (5) entsprechend Zeichnung 2 ausgestanzt.

Der in den Beispielen 1 und 2 verwendete Zweischneckenextruder weist eine definierte Länge auf und besitzt als Dosiereinheit oder Dosierstation bezeichnete, räumlich auf der
20 Längsachse des Extruders getrennte Zugabevorrichtungen für die einzusetzenden Stoffe. Weiterhin kann der Zweischneckenextruder über seine Länge in Verfahrenszonen eingeteilt werden, die unterschiedliche Bestimmungen erfüllen können. Beispielfhaft sei die unterschiedliche thermische Einstellung einer Verfahrenszone im Verhältnis zu einer anderen genannt.

25

Fluxmessungen des Oxybutynins in vitro

a) Fluxmessungen durch Mäusehaut

30 Ein TTS mit einer ausgestanzten Fläche von 2,5 cm² wird in einer horizontalen Diffusionszelle auf die Hornschichtseite der Bauch- und Rückenhaut haarloser Mäuse fixiert. Unmittelbar anschließend wird die Akzeptorkammer der Zelle mit auf 32°C vortemperierter Phosphat-Pufferlösung pH 6,2 (Ph. Eur., pH 6,4 R ; mit Phosphorsäure auf pH 6,2 eingestellt) luftblasenfrei befüllt und das Freisetzung-
35 medium auf 32 ± 0,5 °C thermostatisiert.

Zu den Probeentnahmezeiten (nach 3, 6, 24, 30, 48, 54 und 72 Stunden) wird das Freisetzungsmedium gegen frisches, auf $32 \pm 0,5$ °C thermostatisiertes Medium ausgetauscht.

5

b) Fluxmessungen durch Humanhaut

Die Prüfung erfolgte nach Tiemessen (Harry L.G.M. Thiemessen et al., Acta Pharm. Technol. 34 (1998), 99 - 101). Nach der von diesem beschriebenen Methode erfolgte die Fluxmessung in einer Durchflußzelle an frisch präparierter, ca. 200 µm dicker Humanhaut, die zur Akzeptorseite hin auf einer Silikonmembran aufliegt (Akzeptormedium : Phosphatpufferlösung pH 6,2; thermostatisiert auf $32 \pm 0,5$ °C).

Die Probeentnahmen erfolgten nach 3, 6, 9, 12, 15, 21, 24, 27, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66 und 72 Stunden.

Der Oxybutyningehalt in dem Freisetzungs- bzw. Akzeptormedium der beschriebenen Modelle wird mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie bestimmt. (Stationäre Phase: Supelcosil LC-8-DB, 150 mm x 4,6 mm, 3 µm; 45°C; Eluent: 29 Volumenteile Acetonitril und 71 Volumenteile einer Lösung von 8 g Triethanolamin in 1000 ml demineralisiertem Wasser, eingestellt auf pH 3,5 mit Phosphorsäure; UV Detektion bei 200 nm; Flußrate: 2,0 ml/min.; Injektionsvolumen: 25 µl).

Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in Tabelle 1 für die Beispiele 1 und 2 dargestellt. Der Vergleich mit den aus dem Stand der Technik bekannten Fluxraten (vgl. PCT/US94/11226) von EVA- basierten Polymermatrixsystemen zeigt, daß das Oxybutynin aus den erfindungsgemäßen TTS entsprechend Beispielen 1 und 2 im „steady-state“ in Raten durch die Haut freigesetzt wird, die gegenüber dem Stand der Technik in dessen oberen Bereich oder darüber liegen. Dies ist insofern überraschend, als die aus dem Stand der Technik bekannten Fluxraten von EVA-basierten Polymermatrixsystemen nur dadurch zu erzielen sind, indem spezielle Zusatzstoffe, die die Penetration von Oxybutynin durch die Humanhaut gegenüber gesättigten Lösungen beschleunigen, enthalten sind.

35

Wie die Ergebnisse der Tabelle 1 ferner zeigen, wird mit Matrixsystemen gemäß der vorliegenden Erfindung überraschend eine mittlere Hautpermeationsrate (Flux) erreicht, die deutlich über den Sättigungsflüssen von Oxybutynin aus den in PCT/US93/04518 beschriebenen, niedrigviskosen Lösungen liegt, die ohne Hautpenetrationsenhancer (Substanzen, die eine Erhöhung der Hautdurchlässigkeit für Oxybutynin bewirken sollen) hergestellt wurden. Dabei wurde mit einem um 3°C niedriger temperierten Akzeptormedium als in den Literaturdaten beschrieben die Fluxmessung an den erfindungsgemäßen Pflastern sogar unter Bedingungen durchgeführt, welche für die Wirkstoffpenetration deutlich ungünstiger sind. Ferner zeigt Tabelle 1, daß mit Matrixsystemen gemäß Beispielen 1 und 2 über den Untersuchungszeitraum von 3 Tagen eine hohe Ausschöpfung der im polymeren Trägermaterial enthaltenen Wirkstoffgesamtmenge erreicht wird.

15 Tabelle 1: Oxybutynin-Fluxraten durch exzidierte Hautpräparationen (Beispiele 1 und 2)

	Oxybutynin- gehalt von Matrix bzw. Donor (Gew.-%)	Steady-State Fluxrate ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	Mittlerer kumulativer Flux ($\text{mg}/12\text{ cm}^2$)		
			nach 24 h	nach 48 h	nach 72 h
Beispiel 1:Mäusehaut n = 3	15 (18mg/12 cm ²)	9,8	3,2 (17,5)*	5,8 (32,3)*	8,1 (45,0)*
Beispiel 1:Humanhaut (Modell Thiemessen) n = 4	15 (18 mg/12 cm ²)	8,9	1,6 (8,9)*	4,2 (23,5)*	6,7 (37,1)*
Literaturdaten **					
(1) PCT/US94/11226	25	Bereich von ca. 4 bis 10			
(2) PCT/US93/04518 : Oxybutynin- lösungen ohne spezielle Pene- trationsenhancer	gesättigte Lösungen	Bereich von ca. 2,5 bis 4			

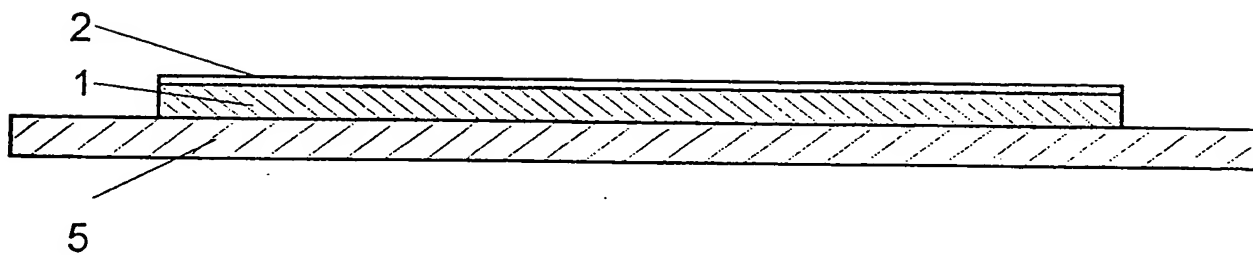
*) = kumulativer Flux in Gew.-% bezogen auf den Wirkstoffgehalt der Matrix
(100% = 18 mg)

**) = Prüfungen an exzidiierter Humanhaut; Rezeptormedium 0,05 M Phosphatpuffer;
pH 6,5; 35 °C

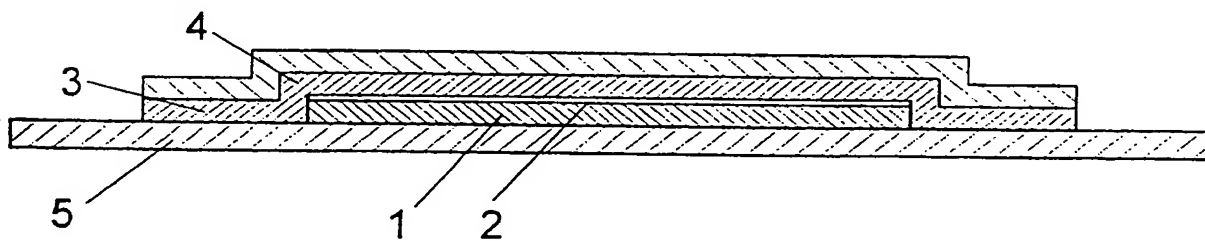
Patentansprüche

- 5 1. Transdermales therapeutisches System (TTS) zur transcutanen Verabreichung von Oxybutynin über mehrere Tage, dadurch gekennzeichnet, daß das TTS eine selbstklebende, schichtförmige Oxybutynin-haltige Matrixmasse enthält, die aus ammoniogruppenhaltigem (Meth)acrylatcopolymeren, mindestens einem Zitronensäuretriester und 5 -25 Gew.-% Oxybutynin besteht.
- 10 2. Transdermales therapeutisches System (TTS) zur transcutanen Verabreichung von Oxybutynin über mehrere Tage mit einer Fixierungshilfe für das TTS auf der Haut, dadurch gekennzeichnet, daß das TTS eine selbstklebende, schichtförmige Oxybutynin-haltige Matrixmasse enthält, die aus ammoniogruppenhaltigem
- 15 (Meth)acrylatcopolymeren, mindestens einem Zitronensäuretriester und 5 - 25 Gew.-% Oxybutynin besteht, und dieses, mit Ausnahme seiner Freisetzungsfläche an der Applikationsstelle von einem größeren wirkstofffreien Pflaster zur Fixierung an der Haut umgeben ist.
- 20 3. TTS nach Ansprüchen 1 - 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Oxybutynin-haltige Matrixmasse eine feste Lösung ist.
4. TTS nach Ansprüchen 1 - 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Oxybutynin-haltige Matrixmasse Zitronensäuretributylester enthält.
- 25 5. TTS nach Ansprüchen 1 - 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Oxybutynin-haltige Matrixmasse Zitronensäuretributylester in Mischung mit Zitronensäuretriethylester enthält.
- 30 6. TTS nach Ansprüchen 1 - 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Trägerfolie matrixseitig eine Metaldampf- oder Oxidbeschichtung aufweist.

7. Verfahren zur Herstellung eines Transdermalen Therapeutischen Systems (TTS) zur transcutanen Verabreichung von Oxybutynin, dadurch gekennzeichnet, daß einer bis zu 150°C erhitzten Polymerschmelze aus ammoniogruppenhaltigem (Meth)acrylatcopolymeren und Zitronensäuretriester kontinuierlich Oxybutynin als Festsubstanz zudosiert wird, so daß eine Polymerschmelze mit einem Gehalt von bis zu 25 Gew.-% Oxybutynin und bis zu 33 Gew.-% Zitronensäuretriester erhalten wird und die wirkstoffhaltige Polymerschmelze sofort nach erfolgter Zudosierung des Wirkstoffes kontinuierlich in einer Dicke von 0,02 - 0,4 mm auf einen Träger beschichtet wird und das erhaltene Laminat auf der anderen Matrixseite mit einer Deckschicht versehen wird.
8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß einer bis zu 150°C erhitzten Polymerschmelze aus ammoniogruppenhaltigem (Meth)acrylatcopolymeren und Zitronensäuretriester kontinuierlich Oxybutynin als Festsubstanz zudosiert wird, so daß eine Polymerschmelze mit einem Gehalt von bis zu 25 Gew.-% Oxybutynin und bis zu 33 Gew.-% Zitronensäuretriester erhalten wird und die wirkstoffhaltige Polymerschmelze sofort nach erfolgter Zudosierung des Wirkstoffes kontinuierlich in einer Dicke von 0,02 - 0,4 mm auf einen Träger beschichtet wird, das erhaltene 2-Schichtlaminat mit einer Deckschicht versehen wird und hierauf ein größeres wirkstofffreies Pflaster zur Fixierung des TTS auf der Haut aufgebracht wird.



Zeichnung 1



Zeichnung 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/01707

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K31/215 A61K31/135 A61K9/70 A61L15/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 43 10 012 A (RÖHM GMBH) 29 September 1994 (1994-09-29) column 3, line 49 - column 4, line 36; claim 1 ---	1-3,6-8
A	WO 96 33678 A (THERATECH, INC.) 31 October 1996 (1996-10-31) page 5, line 40 - page 6, line 26 page 12, line 26 - line 41 page 14, line 31 - line 40 page 17, line 22 - line 25 ---	1,2
A	WO 95 09007 A (ALZA CORPORATION) 6 April 1995 (1995-04-06) claims 1,2,4,10,11,16,26,27; figures 1-4 --- -/-	1,2,5,7, 8

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 June 1999

Date of mailing of the international search report

27.08.99

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

MOSSER

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In ational Application No

PCT/EP 99/01707

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p> DATABASE WPI Section Ch, Week 9244 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 92-363072 XP002900529 & JP 04 266821 A (RIDO CHEM KK), 22 September 1992 (1992-09-22) abstract ----- </p>	1,2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/01707

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 4310012 A	29-09-1994	EP 0617972 A	05-10-1994
		HU 69378 A	28-09-1995
		JP 6305953 A	01-11-1994
		US 5730999 A	24-03-1998
-----	-----	-----	-----
WO 9633678 A	31-10-1996	US 5601839 A	11-02-1997
		AU 696777 B	17-09-1998
		AU 5446796 A	18-11-1996
		CA 2217888 A	31-10-1996
		CN 1182358 A	20-05-1998
		EP 0871420 A	21-10-1998
		JP 10507199 T	14-07-1998
		US 5834010 A	10-11-1998
-----	-----	-----	-----
WO 9509007 A	06-04-1995	AU 679793 B	10-07-1997
		AU 7924994 A	18-04-1995
		AU 679794 B	10-07-1997
		AU 7964794 A	18-04-1995
		CA 2165802 A	06-04-1995
		CA 2167526 A	06-04-1995
		EP 0721348 A	17-07-1996
		EP 0721349 A	17-07-1996
		JP 9505278 T	27-05-1997
		JP 9505279 T	27-05-1997
		NZ 274711 A	26-11-1996
		NZ 275615 A	26-11-1996
		US 5900250 A	04-05-1999
		WO 9509006 A	06-04-1995
		US 5686097 A	11-11-1997
		US 5747065 A	05-05-1998
		US 5750137 A	12-05-1998
-----	-----	-----	-----
JP 4266821 A	22-09-1992	NONE	
-----	-----	-----	-----

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/01707

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K31/215 A61K31/135 A61K9/70 A61L15/44

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K A61L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 43 10 012 A (RÖHM GMBH) 29. September 1994 (1994-09-29) Spalte 3, Zeile 49 - Spalte 4, Zeile 36; Anspruch 1 ---	1-3,6-8
A	WO 96 33678 A (THERATECH, INC.) 31. Oktober 1996 (1996-10-31) Seite 5, Zeile 40 - Seite 6, Zeile 26 Seite 12, Zeile 26 - Zeile 41 Seite 14, Zeile 31 - Zeile 40 Seite 17, Zeile 22 - Zeile 25 ---	1,2
A	WO 95 09007 A (ALZA CORPORATION) 6. April 1995 (1995-04-06) Ansprüche 1,2,4,10,11,16,26,27; Abbildungen 1-4 --- -/-	1,2,5,7, 8

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

23. Juni 1999

Abschließendes Datum des internationalen Recherchenberichts

27.08.99

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

MOSSER

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/01707

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p> DATABASE WPI Section Ch, Week 9244 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 92-363072 XP002900529 & JP 04 266821 A (RIDO CHEM KK), 22. September 1992 (1992-09-22) Zusammenfassung ----- </p>	1,2

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/01707

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 4310012 A	29-09-1994	EP 0617972 A	05-10-1994
		HU 69378 A	28-09-1995
		JP 6305953 A	01-11-1994
		US 5730999 A	24-03-1998
WO 9633678 A	31-10-1996	US 5601839 A	11-02-1997
		AU 696777 B	17-09-1998
		AU 5446796 A	18-11-1996
		CA 2217888 A	31-10-1996
		CN 1182358 A	20-05-1998
		EP 0871420 A	21-10-1998
		JP 10507199 T	14-07-1998
		US 5834010 A	10-11-1998
WO 9509007 A	06-04-1995	AU 679793 B	10-07-1997
		AU 7924994 A	18-04-1995
		AU 679794 B	10-07-1997
		AU 7964794 A	18-04-1995
		CA 2165802 A	06-04-1995
		CA 2167526 A	06-04-1995
		EP 0721348 A	17-07-1996
		EP 0721349 A	17-07-1996
		JP 9505278 T	27-05-1997
		JP 9505279 T	27-05-1997
		NZ 274711 A	26-11-1996
		NZ 275615 A	26-11-1996
		US 5900250 A	04-05-1999
		WO 9509006 A	06-04-1995
		US 5686097 A	11-11-1997
		US 5747065 A	05-05-1998
		US 5750137 A	12-05-1998
JP 4266821 A	22-09-1992	KEINE	